NEUERE ERGEBNISSE DER PROPHYLAXE ARTERIELLER GEFÄSSVERSCHLÜSSE DURCH LANGZEITBEHANDLUNG MIT ANTIKOAGULANTIEN

Gerold Fuld

1960

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

NEUERE ERGEBNISSE DER PROPHYLAXE ARTERIELLER GEFÄSSVERSCHLÜSSE DURCH LANGZEITBEHANDLUNG MIT ANTIKOAGULANTIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerold Fuld
aus München

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. J. HESS
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0019

I N H A L T

EINLEITUNG 5

THERAPIE UND PROPHYLAXE DER ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT 6

EIGENE UNTERSUCHUNGEN 11

Fragestellung 11

Ergebnisse mit Tabellen 12

Diskussion 21

ZUSAMMENFASSUNG 22

LITERATUR 23

EINLEITUNG

Die Bedeutung arterieller Durchblutungsstörungen hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Die Hauptursache stellt die Arteriosklerose dar. Jeder dritte Mensch vom 5. Lebensjahrzehnt an, stirbt direkt oder indirekt an Arteriosklerose (DÖRR, 1). 91 % der chron. Gliedmassenarterienverschlüsse sind arteriosklerotischer Natur. Neben der Arteriosklerose führen Endangitis obliterans und Embolien, ausgehend vom Herzen oder der Aorta, zu organischen Durchblutungsstörungen. Die Trennung in degenerative, also arteriosklerotische und entzündliche, also endangitische Arterienveränderungen gelingt sehr oft nicht. Es hat sich deshalb als zweckmässig erwiesen, für organische Arterienveränderungen, welche zu Durchblutungsstörungen führen, entsprechend dem Vorschlag von RATSCHOW (2) unabhängig von ihrer Genese die Bezeichnung "arterielle Verschlusskrankheit" zu verwenden. Diese Bezeichnung ist eine klinische Diagnose, die lediglich feststellt, dass Verschlüsse grösserer Arterien bestehen. Funktionelle Störungen spielen bei den arteriellen Durchblutungsstörungen keine Rolle, Spasmen der Kollateral- und Muskelgefässe gibt es beim chronischen Verschluss sicher nicht und bei akuten Gefässverschlüssen lassen sich alle Symptome ebenfalls ohne die Hypothese von Gefässspasmen erklären (HESS, 3, 4).

Nach einer Schätzung von HESS (5) leiden von den rund 20 Mill. Männern, welche in der Bundesrepublik leben, mindestens 500 000 an einer obliterierenden Angiopathie. Frauen sond von der arteriellen Verschlusskrankheit wesentlich weniger betroffen, das Verhältnis zwischen Männern und Frauen beträgt etwa 10 : 1 (RATSCHOW, 2). Bis zur Menopause besteht bei Frauen keine nennenswerte Morbidität. Nach der Menopause nimmt der Anteil der Frauen an den Erkrankungsfällen rasch zu, bleibt jedoch auch dann noch hinter dem Anteil der Männer zurück. Diese Tatsache und die Beobachtung, dass weibliche Kastraten wie Männer schon frühzeitig erkranken (WUEST, 6), spricht eindeutig dafür, dass die weiblichen Sexualhormone eine Schutzwirkung gegen die Entwicklung einer obliterierenden Arterienerkrankung darstellen.

Dass die Häufigkeit arterieller Verschlusskrankheiten mit dem Alter zunimmt, ist eine alte Erfahrungstatsache. WIDMER (7) hat an 6 400 Berufstätigen die Häufigkeit von Gliedmassenverschlüssen untersucht und festgestellt, dass die Morbidität bei 40-Jährigen noch 1 %, bei 50-Jährigen 5 % und bei 60-Jährigen bereits 7, 3 % ausmacht. Die wegen ihrer Gefässkrankheit bereits Berufsunfähigen sind in diesen Zahlen nicht berücksichtigt.

Erkennung und Behandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen nehmen in der medizinischen Praxis und ebenso in der medizinischen Literatur einen immer grösseren Raum ein. Das liegt sicherlich einerseits an den grossen diagnostischen Fortschritten der letzten Jahre und Jahrzehnte. Andererseits kann aber kein Zweifel bestehen, dass die arterielle Verschlusskrankheit an Häufigkeit tatsächlich wesentlich zugenommen hat. Da der grösste Teil der Patienten mit Arterienerkrankungen den höheren Altersgruppen zugehört, spielt zweifellos die grössere Lebenserwartung der Bevölkerung eine Rolle. Darüber hinaus muss aber angenommen werden, dass es zu einer echten Zunahme der arteriellen Verschlusskrankheiten gekommen ist, die auch die jüngeren Altersklassen betrifft. Als Ursache sind verschiedene Faktoren zu diskutieren, von denen das sich immer mehr ausbreitende Zigarettenrauchen und die Häufigkeitszunahme des Diabetes mellitus wohl die wichtigsten sind. Daneben werden vor allem fettreiche Ernährung und häufige Stress-Situationen als Ursache bezeichnet.

Bei den obliterierenden Angiopathien handelt es sich um Systemerkrankungen. Verschluss einer Arterie weist den Patienten in aller Regel als prädisponiert für arterielle Durchblutungsstörungen, auch anderer Lokalisation, aus. Mit Stellung der Diagnose "arterielle Verschlusskrankheit" muss immer damit gerechnet werden, dass bei dem betreffenden Patienten auch in anderen Gefässprovinzen bereits Veränderungen bestehen und es früher oder später auch dort zu Gefässobliterationen kommt, sei es nun an Extremitätenarterien oder den Arterien innerer Organe, besonders des Herzens und des Gehirns. Nach HESS (4) sind bei über 90 % der Patienten mit obliterierenden Angiopathien der Extremitäten auch die Koronarien bereits befallen.

THERAPIE UND PROPHYLAXE DER ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT

Die Therapie des akuten Gliedmassenarterienverschlusses ist kaum mehr umstritten. Ihr Ziel muss es sein, durch Entfernung des Hindernisses, sei es ein Embolus oder ein Thrombus, die Strombahn wieder herzustellen. Diese Wiederherstellung der Strombahn ist heute eine Domäne der Chirurgie. Mit dem Ring-Stripping-Verfahren kann der Gefässverschluss in schonender Weise beseitigt werden. Die Dauer des Verschlusses ist dabei ohne Bedeutung. Ist dieses Verfahren aus technischen Gründen nicht anwendbar, kann durch Verwendung von Transplantaten die Strombahn wieder hergestellt werden. Falls die chirurgische Behandlung nicht möglich ist, oder Kontraindikationen bestehen, gelingt es durch die fibrinolytische Therapie mit Streptase in bis zu 80 % der Fälle, die

Rekanalisation zu erreichen. Die Therapie sollte aber nicht später als 3 bis höchstens 5 Tage nach dem akuten Ereignis einsetzen, später kann kein Erfolg mehr erwartet werden. Die besten Resultate lassen sich innerhalb der ersten 12 Stunden erzielen. Im Anschluss an die thrombolytische Therapie muss mit Antikoagulantien weiterbehandelt werden. Gewöhnlich gibt man zunächst Heparin und geht dann auf die Dicumarol-Therapie über.

Auch in der Behandlung des chronisch arteriellen Gliedmassenverschlusses ist die chirurgische Beseitigung des Strombahnhindernisses durch Endarteriektomie und Verwendung von körpereigenen oder Kunststoff-Transplantaten anwendbar. Dieser Therapie sind jedoch ziemlich enge Grenzen gesetzt. Die besten Aussichten auf einen Dauererfolg bieten die Operationen an der Aorta und den Aa. iliacae, die Beseitigung hier bestehender Strombahnhindernisse erfordert aber einen mehrstündigen grossen operativen Eingriff mit entsprechend grossem Risiko, handelt es sich doch meist um ältere Leute, die häufig auch noch an anderen Krankheiten leiden. Die Zahl der Kontraindikationen ist deshalb gross. Operationen an den kleineren Arterien ergeben schlechte Dauerresultate. Von der Sympathektomie ist nur bei Durchblutungsstörungen der Haut und bei peripheren obliterierenden Gefässprozessen, insbesondere an Unterschenkel und Fuss, ein Erfolg zu erwarten.

Im Gegensatz zum akuten Gliedmassenverschluss gibt es beim chronischen Verschluss noch keine konservative Behandlung zur Beseitigung des Strombahnhindernisses. Somit kann eine Zunahme der gestörten Durchblutung nur von einer Förderung des Kollateralkreislaufes erwartet werden. Andererseits muss es das Bestreben des Therapeuten sein, ein Fortschreiten des obliterierenden Prozesses und damit eine weitere Verschlechterung der Durchblutung nach Möglichkeit zu vermeiden.

Die am häufigsten angewandte Therapie, welche der Förderung des Kollateralkreislaufs dienen soll, nämlich die systemische (orale, intramuskuläre und intravenöse) Anwendung gefässerweiternder Mittel, ist zugleich die umstrittenste. Von zahlreichen namhaften Angiologen (HESS, 4, 9, 8, 10, HILD und Mitarbeiter) wird sie deshalb abgelehnt, weil sie vorwiegend zu einer vermehrten Hautdurchblutung führt, während die Durchblutung des Muskels nur in einem geringen Prozentsatz zunimmt, meist unverändert bleibt oder sogar abnimmt. Da die allgemeine Anwendung von Vasodilatatien nicht lokal, sondern am ganzen Körper wirksam ist und zur Erweiterung grosser Kreislaufgebiete führt, kann es zur Blutdrucksenkung und damit zur weiteren Verschlechterung der Durchblutung im Versorgungsgebiet obliterierter Arterien kommen. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Koronar- und zerebralsklerotischen Veränderungen besteht darüber hinaus die Gefahr hypoxischer Zustände von Herz und Gehirn.

Vasodilatantien sollten im Wesentlichen nur noch intraarteriell angewandt werden, und zwar nach Möglichkeit nicht in Form einer Injektion, sondern als Dauerinfusion. Verwendet werden müssen dazu Substanzen, die so rasch abgebaut werden, dass sie nicht mehr in wirksamer Form in den venösen Schenkel des Kreislaufs gelangen, da sonst der von der intravenösen Gabe her bekannte, zum Blutdruckabfall führende Mechanismus eintritt. Am meisten bewährt hat sich für die intraarterielle Therapie offenbar Laevadosin, ein Nucleosid-Nucleotid-Gemisch. Es werden jedoch auch andere Pharmaka, z.B. Priscol, Ronicol, Acetylcholin und Novocain verwendet.

Von grosser Bedeutung ist das aktive Gefässtraining durch dosierte Spaziergänge und Bewegungsübungen, wobei darauf geachtet werden muss, dass besonders die von der Durchblutungsstörung betroffene Muskulatur betätigt wird. BRECHT und Mitarbeiter (11) sahen sehr gute Erfolge von der Kombination einer intraarteriellen Laevadosin-Behandlung mit gleichzeitigen aktiven Bewegungsübungen. Der Wert eines passiven Gefässtrainings durch spezielle Massagen, intermittierende arterielle Drosselungen, intraarterielle Sauerstoff-Insufflation und balneologische Massnahmen wird nicht einheitlich beurteilt (12, 13).

Die Bemühungen, ein Fortschreiten der obliterierenden Angiopathie hintanzuhalten, werden vor allem in der Beseitigung von Noxen zu bestehen haben. Hier steht mit Sicherheit das Zigarettenrauchen im Vordergrund. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen kann kein Zweifel mehr daran bestehen, dass der Zigarettenraucher wesentlich gefährdeter ist, an einer arteriellen Verschlusskrankheit zu erkranken, als der Nichtraucher. Im Krankengut von HESS (4) waren unter 500 Männern nur 3 Nichtraucher. HASSE fand unter 1 208 Männern mit arterieller Verschlusskrankheit nur 0, 9 % Nichtraucher (zit. nach 4). Die Wahrscheinlichkeit, an einer obliterierenden Angiopathie zu erkranken, ist für den Raucher 36 mal grösser als für den Nichtraucher. Mit dem Rauchen aufzuhören, muss ein absolute Forderung an den Gefässkranken sein.

Die Rolle der Ernährung, zur Entstehung obliterierender Gefässprozesse, ist noch immer sehr umstritten. Es herrscht aber Einigkeit darüber, dass die Ernährung fettarm und eiweissreich sein und Fette vom ungesättigten Typ (Mais-, Sonnenblumen-, Soja-Öl) bevorzugt werden sollten. Bei pathologischer Erhöhung der Serumlipoide wird zusätzlich zur Verordnung von lipoidsenkenden Medikamenten geraten.

Falls ein Diabetes mellitus vorliegt, muss er unbedingt gut eingestellt werden. Es ist heute nicht mehr zweifelhaft, dass die diabetische Mikro- und Makroangiopathie bei schlechter Einstellung rascher voranschreitet. Eine bestehende Hypertonie bedarf der Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln, eine Herzinsuffizienz der Digitalistherapie.

Geht man von der Annahme aus, dass für den arteriellen Gefässverschluss

eine Thrombosierung von wesentlicher Bedeutung ist, so muss die ideale Prophylaxe der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit darin bestehen, die Entstehung von Thromben durch Dauerbehandlung mit Dicumarolderivaten zu verhüten. Dass Thrombosierungen in der Genese arterieller Verschlüsse eine Rolle spielen, unterliegt keinem Zweifel, die Angaben über die Häufigkeit einer solchen Konstellation gehen aber sehr weit auseinander. Doch auch wenn man als gegeben ansieht, dass für das Zustandekommen arterieller Gefässverschlüsse Thrombosierungen eine entscheidende Bedeutung zukommt, muss man sich noch mit den Ergebnissen von SANDRITTER (14) und KIEFHABER (15) auseinandersetzen, die feststellten, dass zwar venöse Thromben vorwiegend Gerinnungsthromben sind, deren Entstehung durch Antikoagulantien vom Cumarintyp verhindert werden kann, dass es sich aber bei arteriellen Thromben vorwiegend um Abscheidungsthromben handelt, die vor allem aus Thrombozyten bestehen und durch Cumarine nicht beeinflusst werden können. Heparin, das die Bildung von Plättchenthromben verhindern kann, ist, da es parenteral und möglichst mehrmals täglich gegeben werden muss, für die notwendige Langzeitbehandlung nicht geeignet.

Es spricht aber andererseits doch auch vieles dafür, dass die Verhältnisse bei der obliterierenden Arterienerkrankung des Menschen anders liegen als im Tierversuch und dass der Gerinnungsanteil des Abscheidungsthrombus grösser ist als bei den tierexperimentellen Untersuchungen. Anders wäre die hohe Erfolgsquote der fibrinolytischen Therapie und die gute Wirkung der angeschlossenen Marcumarbehandlung nicht verständlich. Es wäre dann auch nicht sinnvoll, wie es allgemein geschieht, nach Gefässoperationen über Monate oder Jahre hin eine Behandlung mit Dicumarinderivaten vorzunehmen. SCHOOP (16) schreibt dazu folgendes: "Gerinnungsvorgänge sind an der Entstehung von Arterienverschlüssen immer beteiligt. Der Versuch liegt daher nahe, durch eine Senkung der Gerinnungsträger des Blutes eine Entstehung neuer Obliterationen zu verhindern. Es ist bisher nicht sicher bewiesen, dass dieses bei den Extremitätenarterien gelingt. Doch die guten Erfahrungen mit der Antikoagulantienlangzeittherapie bei Kranken mit Herzinfarkt sind ermutigend".

Es ist offensichtlich, dass der Wert einer Dicumarin-Langzeitbehandlung bei der chronischen artieriellen Verschlusskrankheit nur von der Praxis her beurteilt werden kann. Von den theoretischen Grundlagen her lässt sich die Frage nach ihrer Wirksamkeit derzeit noch nicht beantworten. Letzten Endes können nur sehr grosse Vergleichsuntersuchungen über lange Zeiträume die Frage beantworten, ob die gerinnungshemmende Langzeittherapie und damit eine Prophylaxe von Gerinnungsthromben bei der chronisch arteriellen Verschlusskrankheit sinnvoll und erfolgreich ist oder nicht. Auch kann nur durch den Vergleich möglichst grosser Patientengruppen, von denen die eine mit und die andere ohne Antikoagulantien behandelt wurde, festgestellt werden, ob der Erfolg der Therapie

das damit verbundene Blutungsrisiko rechtfertigt.

Trotz laufender Überwachung der Thromboplastinzeit lassen sich Blutungen nicht völlig vermeiden. Wenn diese Blutungen auch allermeist harmlos sind und nach Absetzen des gerinnungshemmenden Medikaments oder Verringerung der Dosis rasch sistieren, können doch mitunter tödliche Blutungen vorkommen. Die häufigste Ursache schwerer Blutungen ist der allgemeinen Erfahrung nach in der versehentlichen gleichzeitigen Einnahme von Phenylbutazon enthaltenden Medikamenten zu suchen, ein Versehen, das leider trotz aller Belehrung von Ärzten und Patienten nie ganz vermeidbar sein wird.

Schliesslich ist auch der Aufwand der Antikoagulantien-Langzeittherapie nicht ganz gering zu veranschlagen. Das Medikament muss lebenslang eingenommen werden und verlangt laufende gewissenhafte Überwachung, da Unterdosierung die Therapie unwirksam macht, unter Umständen infolge des sogenannten Rebound-Effekts sogar die Thrombosegefahr erhöht, während Überdosierung zu Blutungen führen kann.

Immer noch ist im medizinischen Schrifttum -trotz zahlreicher und ausgedehnter Untersuchungen- der Wert der Antikoagulantien-Langzeittherapie zur Prophylaxe arterieller Gefässverschlüsse sehr umstritten. Arbeiten mit ausserordentlich günstigen Ergebnissen stehen anderen gegenüber, die keinen Erfolg dieser Therapie feststellen konnten. Vielleicht ist bisher noch nicht genügend darauf geachtet worden, ob in den verschiedenen bearbeiteten Kollektiven die Güte der Einstellung auch vergleichbar ist, d.h., wie weit es jeweils gelungen ist, die angestrebte Thromboplastinzeit zwischen 15 und 30 % konsequent durchzuhalten. Sehr interessant ist in diesem Zusammenhang eine Statistik von BORCH-GREVINK, die SCHULTZ (17) in einer Arbeit wiedergegeben hat. Diese Statistik zeigt, dass das Auftreten eines Herzinfarkts unter Antikoagulantienbehandlung ganz wesentlich von der Exaktheit der Einstellung abhängt. Bei mangelhafter Quickwert-Einstellung zwischen 40 und 50 % trat in einem Krankengut von 147 Patienten in 11 % ein Herzinfarkt auf, mit einer Letalität von 7,44 %. Bei optimaler Einstellung des Quickwertes zwischen 20 und 30 % traten dagegen nur in 1,9 %,mit einer Letalität von 0,9 %, Herzinfarkte auf. Vielleicht kann diese Statistik einen Teil der scheinbar unerklärlichen Widersprüche zwischen den verschiedenen Untersuchungsergebnissen verständlich machen.

Verschiedene Autoren des deutschen Schrifttums haben sich zur Frage der Prophylaxe arterieller Gefässverschlüsse durchaus positiv geäussert. SCHETTLER und HILD (18) halten eine Antikoagulantientherapie in Anbetracht der Tatsache, dass die überwiegende Zahl der Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen einen Myokardinfarkt erleidet, bei allen manifesten Gliedmassenverschlüssen für angezeigt. MARX (19) sprach sich dahingehend aus, dass ein günstiger Einfluss der

der Antikoagulantien-Dauertherapie in der Prophylaxe neuer Verschlüsse ohne Zweifel vorhanden sei. Er berichtete über eigene gute Erfahrungen. SCHULTZ (17) hat bei der Behandlung von 32 Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit sehr positive Ergebnisse erzielt. HEIDELMANN (20) hält auch ohne vorausgegangene operative Behandlung die Therapie mit Antikoagulantien für berechtigt, besonders bei Kombination der arteriellen mit einer venösen Erkrankung und bei rascher Progredienz des Grundleidens. Auch SCHNELL (21) hält eine Behandlung mit Antikoagulantien als Dauertherapie für angezeigt. SEMMLER (22) nimmt periphere Gefässsklerosen mit Neigung zu arteriosklerotisch-thrombotischen Verschlüssen unter die gesicherten und anerkannten Indikationen für Antikoagulantientherapie auf. SCHETTLER (23, 24) geht davon aus, dass der Verlauf der Arteriosklerose oft durch arterielle Thrombosen bestimmt wird, beruhe doch die überwiegende Zahl der koronaren oder peripheren Gefässverschlüsse auf Thrombosen. Aufgrund dieser Überlegungen stimmt er der Langzeit-Behandlung mit Dicumarolen zur Verminderung thromembolischer Komplikationen der Arteriosklerose zu.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die eigenen Untersuchungen stammen aus dem, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Hess stehenden, angiologischen Arbeitskreis an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München und schliessen sich an die vorliegenden, einschlägigen Arbeiten von HESS sowie HESS und GOOSSENS an (5, 25). Die in den Tabellen 1-4 niedergelegten Ergebnisse wurden von den genannten Autoren bereits veröffentlicht. Der Arbeit liegt das ambulante Krankengut des erwähnten Arbeitskreises zugrunde. Es handelt sich ausschliesslich um Patienten mit gesicherten Arterienverschlüssen bei obliterierender Arterienerkrankung.

FRAGESTELLUNG

Die Untersuchungen sollen einen weiteren Beitrag zur Beantwortung der Frage nach der Wirksamkeit einer Antikoagulantien-Langzeittherapie bei der arteriellen Verschlusskrankheit, darstellen. Dabei interessierte die Zahl neuer Extremitätenarterienverschlüsse und -als besonders eindeutiger Indikator- die Häufigkeit notwendig gewordener Amputationen.

Weiterhin war festzustellen, ob durch die Therapie andere Manifestationen der obliterierenden Angiopathie wie Herzinfarkte, Apoplexien und Mesenterialgefässthrombosen vermindert werden können. Die Zahlen wurden getrennt nach überlebten vaskulären Verschlussindikationen und nach solchen Verschlüssen, die zum Tode führten.

Da LOVELL und Mitarbeiter (26) eine erfolgreiche Antikoagulantientherapie lediglich bei Patienten unter 60 Jahren sahen, während die Behandlung bei Patienten über 60 Jahren nach ihren Untersuchungen wirkungslos blieb, wurden 3 Kollektive gebildet, nämlich eines ohne Rücksicht auf das Alter (A), eines mit Patienten jenseits des 60. Lebensjahres (B) und eines mit Patienten bis zum 60. Lebensjahr (C). Jedes Kollektiv wurde in eine mit Cumarin behandelte und eine Kontrollgruppe unterteilt, die Vasodilatatoren, Geriartrika und Hormone erhielten. In der Therapie von Begleitkrankheiten wie Diabetes, Hypertonie, Hyperlipidämie und Herzinsuffizienz wurde zwischen den Gruppen kein Unterschied gemacht. Auf die Notwendigkeit von Nikotinverzicht, fettarmer Diät und aktivem Gefässtraining durch dosierte Spaziergänge wurden alle Patienten in gleicher Weise hingewiesen. Als Cumarinpräparat wurde in allen Fällen Marcumar verwendet. Zur Überwachung der Einstellung erfolgte in der Regel alle 14 Tage die Bestimmung des Thromboplastinwerts. Angestrebt wurde eine Senkung zwischen 15 und 30 %.

ERGEBNISSE

Das Kollektiv A enthält Patienten aller Altersgruppen. Sie besteht aus insgesamt 603 Patienten, von denen 251 mit Marcumar behandelt wurden. Die restlichen 352 Patienten stellen die Kontrollgruppe dar. In der Cumarin-Gruppe betrug die Gesamtbehandlungsdauer 9 903 Monate, in der Kontrollgruppe 14 062 Monate. Durchschnittlich wurden die Patienten der Cumaringruppe 39,4, die der Kontrollgruppe 39,9 Monate behandelt.

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit der überlebten Verschlusskomplikationen. Neue akute Extremitätenarterienverschlüsse traten in der Cumaringruppe in 0,4 %, in der Kontrollgruppe in 1,4 % der Fälle auf. Die gleichen Zahlen ergaben sich für die chronischen Extremitätenverschlüsse. Amputationen wurden in der Cumaringruppe in 1,2 %, in der Kontrollgruppe in 8,0 % der Fälle notwendig. Zu Herzinfarkten kam es in 2,0 % bzw. 5,4 %, zu Apoplexien bei 0,8 % bzw. 4,6 % der Patienten. Die Kontrollgruppe schneidet danach bei allen Verschlusskomplikationen wesentlich schlechter ab als die Cumaringruppe. Die Summe der Komplikationen beträgt bei den Cumarin-Behandelten 4,8 % gegenüber 20,8 % bei den

Kontrollen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Über die Mortalität des Kollektivs A unterrichtet Tabelle 2. Sie zeigt, dass in der Cumaringruppe an Herzinfarkt und plötzlichem Herztod 4 %, in der Kontrollgruppe dagegen 10 % der Patienten verstarben. Bei den Apoplexien war der Unterschied mit 3,6 bzw. 4,0 % dagegen nur geringfügig. Todesfälle im Anschluss an Amputation und Gangrän (1,7 %) wie auch an Mesenterialgefässthrombose (2,3 %) waren nur in der Kontrollgruppe zu verzeichnen.

Zählt man die Todesfälle zusammen, so ergeben sich in der Cumaringruppe 7,6 % gegenüber 18 % in der Kontrollgruppe. Auch wenn man die der Behandlung zur Last fallenden tödlichen Blutungen von 1,6 % berücksichtigt und sie der Zahl der an Verschlusskomplikationen Verstorbenen zurechnet, bleiben die Todesfälle in der Marcumargruppe (9,2 %) statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (18 %). Die Todesfälle aus anderer Ursache differieren in beiden Gruppen nur unwesentlich.

Das Kollektiv B besteht aus Patienten, die älter sind als 60 Jahre. Es handelt sich insgesamt um 465 Patienten, von denen 239 mit Marcumar behandelt wurden, während die übrigen 226 Patienten die Kontrollgruppe darstellen. Bei den mit Marcumar behandelten Patienten betrug die Gesamtbehandlungsdauer 10273 Monate, bei der Kontrollgruppe 9074 Monate. Durchschnittlich wurden die Patienten der ersten Gruppe 43 Monate, die der 2. Gruppe 40 Monate lang behandelt.

Tabelle 3 des Kollektivs B zeigt die Häufigkeit der überlebten Verschlusskomplikationen. Zu neuen akuten Extremitätenverschlüssen kam es mit 0,9 % nur in der Kontrollgruppe, chronische Verschlüsse der Extremitätenarterien traten in der Cumarin-Gruppe in 0,8, in der Kontrollgruppe in 1,8 % der Fälle auf. Amputationen wurden in der Cumaringruppe in 1,7 %, in der Kontrollgruppe in 7,1 % der Fälle erforderlich. Herzinfarkte traten bei 3,4 % der Cumarin-Behandelten und bei 4,4 % der übrigen Patienten auf. Apoplexien waren in 1,7 % bzw. 4,4 % zu verzeichnen. Die Summe der Verschlusskomplikationen beträgt bei den Marcumarbehandelten 7,6 % gegenüber 18,6 % bei den Kontrollen. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die Mortalität des Kollektivs B ist aus der Tabelle 4 zu entnehmen. Sie zeigt, dass in der Marcumargruppe 4,6 %, in der Kontrollgruppe dagegen 10,6 % der Patienten an Herzinfarkt und plötzlichem Herztod verstarben. Für die Apoplexien lauten die Zahlen 4,6 % bzw. 4,0 %. Todes-

fälle nach Amputation und Gangrän waren wie in Kollektiv A auch hier nur in der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Ihre Zahl betrug 3,5 % der Patienten. Ebenso traten Mesenterialgefässthrombosen (1,3 %) nur in der Kontrollgruppe auf.

Insgesamt ergeben sich in der Cumaringruppe 9,2 %, in der Kontrollgruppe 19,4 % Todesfälle infolge vasculärer Verschlusskomplikationen. Die tödlichen Blutungen betrugen 1,3 %. Nimmt man sie zu den Todesfällen in der Cumaringruppe hinzu, so bleibt der Unterschied von 10,5 gegenüber 19,4 % immer noch statistisch signifikant. Die Todesfälle aus anderer Ursache betragen in beiden Gruppen 8,0 %.

Das Kollektiv C umfasst alle Patienten bis zum Ende des 60. Lebensjahres. Hier stehen 132 Marcumarbehandelte 177 Kontrollfällen gegenüber. Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt in der ersten Gruppe 35,4 Monate bei 4670 Beobachtungsmonaten insgesamt, in der 2. Gruppe 37,2 Monate bei 6602 Beobachtungsmonaten insgesamt. Über die überlebten vaskulären Verschlusskomplikationen unterrichtet Tabelle 5. Demnach traten bei den Cumarinfällen in 1,5 % akute vaskuläre Verschlüsse auf gegenüber 1,1 % in der Kontrollgruppe. Die Zahlen für neue chronische Extremitätenverschlüsse betragen 2,3 bzw. 1,7 %. Sowohl bei den akuten wie bei den chronischen Extremitätenarterienverschlüssen liegen also die Zahlen für die Cumarin-Gruppe etwas ungünstiger. Ein wesentlich anderes Resultat ergibt sich allerdings für die Zahl der Amputationen. Sie beträgt in der Cumaringruppe 0,8 % gegenüber 6,8 % in der Kontrollgruppe. Herzinfarkte traten bei den Cumarin-Behandelten in 4,6 %, bei den Nicht-Cumarin-Behandelten in 5,1 % der Fälle auf. Überlebte Apoplexien ereigneten sich mit 1,7 % nur in der Kontrollgruppe. Summiert man die Zahlen, so ergibt sich, dass in der Cumaringruppe 9,2 %, in der Kontrollgruppe dagegen 16,4 % der Fälle überlebte vasculäre Verschlusskomplikationen durchmachten.

Über die Mortalität des Kollektivs C unterrichtet die Tabelle 6. Todesfälle an Herzinfarkt und plötzlichem Herztod ereigneten sich in der Cumaringruppe in 3,8 %, in der Kontrollgruppe in 5,1 %. Apoplexien wurden in 0,8 bzw. 2,3 % als Todesursache festgestellt. Im Anschluss an Amputationen und Gangrän traten nur in der Kontrollgruppe Todesfälle auf (1,1 %), das gleiche gilt für die Mesenterialgefässthrombosen (2,8 %). Die Zahl der vaskulär bedingten Todesfälle betrug insgesamt in der Marcumargruppe 4,6 % gegenüber 11,3 % in der Kontrollgruppe. Die tödlichen Blutungen wurden mit 0,8 % berechnet. Ob man die Ruptur eines Aneurysmas, die in 0,8 % der Fälle auftrat, als Komplikation der Marcumarbehandlung auffassen will, muss dahingestellt bleiben.

TABELLE 1

Langzeittherapie mit Antikoagulantien. Überlebte vaskuläre Verschlusskomplikationen während der Beobachtungsdauer in Prozent der behandelten Patienten

Kollektiv A = Patienten ohne Berücksichtigung des Alters

	Cumarin	Kontrollen
Durchschnittliche Behandlungsdauer Patient	39,4 Monate	39,9 Monate
Patientenzahl	251	352
Beobachtungsmonate insgesamt	9903	14062
Überlebte vaskuläre Verschlusskomplikationen	%	%
Neue Extremitätenarterienverschlüsse		
akut	0,4	1,4
chronisch	0,4	1,4
Amputationen	1,2	8,0
Herzinfarkte	2,0	5,4
Apoplexien	0,8	4,6
zusammen	4,8	20,8 $p < 0,001$

TABELLE 2

Langzeittherapie mit Antikoagulantien. Mortalität während der Beobachtungsdauer in Prozent der behandelten Patienten

Kollektiv A = Patienten ohne Berücksichtigung des Alters

	Cumarin	Kontrollen
Durchschnittliche Behandlungsdauer Patient	39,4 Monate	39,9 Monate
Patientenzahl	251	352
Beobachtungsmonate insgesamt	9903	14062
vaskulär bedingte Todesfälle	%	%
Herzinfarkte und plötzlicher Herztod	4,0	10,0
Apoplexien	3,6	4,0
im Anschluss an Amputationen und Gangrän	-	1,7
Mesenterialgefässthrombose	-	2,3
zusammen	7,6	18,0 $p < 0,005$
tödliche Blutungen	1,6	-
Todesfälle anderer Ursache	8,4	6,6
Todesfälle insgesamt	17,6	24,6

TABELLE 3

Langzeittherapie mit Antikoagulantien. Überlebte vaskuläre Verschlusskomplikationen während der Beobachtungsdauer in Prozent der behandelten Patienten

Kollektiv B = Patienten über 60 Jahre

	Cumarin	Kontrollen
Durchschnittliche Behandlungsdauer Patient	43 Monate	40 Monate
Patientenzahl	239	226
Beobachtungsmonate insgesamt	10273	9074
Überlebte vaskuläre Verschlusskomplikationen	%	%
Neue Extremitätenarterienverschlüsse		
akut	-	0,9
chronisch	0,8	1,8
Amputationen	1,7	7,1
Herzinfarkte	3,4	4,4
Apoplexien	1,7	4,4
zusammen	7,6	18,6 $p < 0,001$

TABELLE 4

Langzeittherapie mit Antikoagulantien. Mortalität während der Beobachtungsdauer in Prozent der behandelten Patienten

Kollektiv B = Patienten über 60 Jahre

	Cumarin	Kontrollen
Durchschnittliche Behandlungsdauer Patient	43 Monate	40 Monate
Patientenzahl	239	226
Beobachtungsmonate insgesamt	10273	9074
vaskulär bedingte Todesfälle	%	%
Herzinfarkte und plötzlicher Herztod	4,6	10,6
Apoplexien	4,6	4,0
im Anschluss an Amputationen und Gangrän	-	3,5
Mesenterialgefässthrombose	-	1,3
zusammen	9,2	19,4 $p < 0,01$
tödliche Blutungen	1,3	-
Todesfälle anderer Ursache	8,0	8,0
Todesfälle insgesamt	18,5	27,4

TABELLE 5

Langzeittherapie mit Antikoagulantien. Überlebte vaskuläre Verschlusskomplikationen während der Beobachtungsdauer in Prozent der behandelten Patienten

Kollektiv C = Patienten bis zum Ende des 60. Lebensjahres

	Cumarin	Kontrollen
Durchschnittliche Behandlungsdauer Patient	35,4 Monate	37,3 Monate
Patientenzahl	132	177
Beobachtungsmonate insgesamt	4670	6602
Überlebte vaskuläre Verschlusskomplikationen	%	%
Neue Extremitätenarterienverschlüsse		
akut	1,5	1,1
schronisch	2,3	1,7
Amputationen	0,8	6,8
Herzinfarkte	4,6	5,1
Apoplexien	-	1,7
zusammen	9,2	16,4

TABELLE 6

Langzeittherapie mit Antikoagulantien. Mortalität während der Beobachtungsdauer in Prozent der behandelten Patienten

Kollektiv C = Patienten bis zum Ende des 60. Lebensjahres

	Cumarin	Kontrollen
Durchschnittliche Behandlungsdauer Patient	35,4 Monate	37,3 Monate
Patientenzahl	132	177
Beobachtungsmonate insgesamt	4670	6602
vaskulär bedingte Todesfälle	%	%
Herzinfarkte und plötzlicher Herztod	3,8	5,1
Apoplexien	0,8	2,3
im Anschluss an Amputationen und Gangrän	-	1,1
Mesenterialgefässthrombose	-	2,8
zusammen	4,6	11,3
tödliche Blutungen	0,8	-
Todesfälle anderer Ursache		
Aneurysmaruptur	0,8	-
ohne Zusammenhang	4,5	1,7
Lungentumoren	3,0	-
Todesfälle insgesamt	13,7	13,0

DISKUSSION

Nahezu alle Prozentzahlen zeigen, dass die mit Cumarin behandelten Gruppen sowohl hinsichtlich der Rate überlebter neuer Verschlusskomplikationen, als auch hinsichtlich der Mortalität günstigere Ergebnisse aufweisen, als die nicht mit Cumarin behandelten Gruppen. Durchwegs günstigere Zahlen zeigen die Gruppen der Antikoagulantien-Behandelten bei den überlebten Amputationen, Herzinfarkten und Apoplexien, sowie bei den an Herzinfarkten, Apoplexien, Amputationen und Mesenterialgefässthrombosen Verstorbenen, wenn auch nur die Zahlen für den tödlichen Herzinfarkt, für Amputationen und die Gesamtzahlen sowohl bei den überlebten wie bei den zum Tode führenden Verschlusskomplikationen statistisch signifikant sind. Von diesen günstigen Ergebnissen weichen lediglich die überlebten neuen Extremitätenarterienverschlüsse akuter und chronischer Art ab; Im Kollektiv C findet sich in der Cumaringruppe eine etwas höhere Komplikationsrate als in der Kontrollgruppe. Die Ursache liegt sicherlich in den kleinen Zahlen. Geht man nämlich von den absoluten Zahlen aus, so traten akute neue Extremitätenarterienverschlüsse sowohl in der Cumaringruppe wie auch in der (grösseren) Kontrollgruppe bei 2 Patienten auf. Von neuen chronischen Extremitätenarterienverschlüssen wurden in beiden Gruppen je 3 Patienten betroffen. Eine einigermassen sichere Aussage lassen diese geringen Zahlen nicht zu.

Vergleicht man die Kollektive B und C miteinander, so ergeben sich keine genügenden Anhaltspunkte für die Annahme, dass die Antikoagulantientherapie vor dem 60. Lebensjahr wesentlich andere Ergebnisse zeitigt als nach dem 60. Lebensjahr. Dass die Zahl der Verschlusskomplikationen bei den älteren Patienten etwas höher liegt als bei den jüngeren, kann nicht überraschen. Dieses Verhalten findet sich in den Kontrollgruppen ebenso wie in den Cumaringruppen und ist sicherlich nicht Schuld der Antikoagulantientherapie. Unsere Untersuchungen vermögen die Angaben von LOVELL und Mitarbeitern (26) nicht zu stützen, wonach ein Erfolg der Antikoagulantientherapie nur bei Patienten unter 60 Jahren zu erwarten ist.

Eine leider nicht ganz vermeidbare Komplikation der Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien stellen tödliche Blutungen dar, die bedauerlicherweise auch in unserem Krankengut auftraten. Es handelte sich insgesamt um 4 Todesfälle, die der Antikoagulantientherapie angelastet werden müssen.

3 von diesen tödlichen Blutungen wären vermeidbar gewesen. 2 der Patienten hatten während der Marcumarbehandlung trotz der stets durchgeführten Belehrung ein Phenylbutazonpräparat eingenommen. Ein Patient verstarb nach einer andernorts vorgenommenen Aortographie. Bei dem vierten Patienten kam es zu unerklärbarem tiefen Absinken der Gerin-

nungswerte mit Auftreten generalisierter unbeherrschbarer Blutungen.

Trotz der bedauerlichen Blutungstodesfälle, deren Zahl sich durch noch grössere Sorgfalt und nach weiter verstärkter Belehrung der Patienten im Laufe der Zeit vielleicht doch noch verringern lässt, weisen die Ergebnisse für die Cumarinbehandelten eine höhere Lebenserwartung auf als für die nicht mit Antikoagulantien behandelten Kranken.

Obwohl die in der Literatur bisher publizierten Ergebnisse in der Prophylase akuter und chronischer Ischämiesyndrome durch Lanzeitbehandlung mit Antikoagulantien noch nicht ausreichen, um ein endgültiges wissenschaftliches Urteil zu gestatten, sind die bisher vorliegenden Berichte, zu denen auch die vorliegende Arbeit zählt, doch so ermutigend, dass es unbedingt angezeigt erscheint, diese Therapie, entsprechend dem Vorschlag von HESS, in möglichst grossem Umfang weiterzuführen. Und dies nicht nur, um im betroffenen Gefässbereich eine weitere Ausdehnung des Strombahnhindernisses zu verhüten, sondern auch, um den erfahrungsgemäss zu erwartenden Gefässverschlüssen anderer Lokalisationen, insbesondere dem drohenden Herzinfarkt, vorzubeugen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit soll einen Beitrag zu der immer noch umstrittenen Frage nach dem Sinn der Antikoagulantientherapie bei der arteriellen Verschlusskrankheit, leisten.

Die in Tabellen zusammengefassten statistischen Ergebnisse zeigen, dass sich mit dieser Therapie gute Erfolge erzielen lassen. Die Erfolge sind statistisch signifikant für die Häufigkeit von tödlichen Herzinfarkten und von Amputationen, sowie für die Gesamtzahlen sowohl der überlebten als auch der tödlichen Verschlusskomplikationen. Wesentliche Unterschiede ergeben sich beim Vergleich der Patienten unter 60 Jahren, mit denen über 60 Jahren nicht, sieht man davon ab, dass die arteriellen Verschlusskomplikationen im höheren Alter häufiger sind.

Die Ergebnisse stützen die Forderung, die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in möglichst grossem Umfang fortzusetzen.

LITERATUR

1. DOERR, W.: Über Ursachen peripherer Durchblutungsstörungen aus der Sicht des Pathologen. Schriftenreihe der Bayer. Landesärztekammer, Band 6, 145 (1966)

2. RATSCHOW, M.: Angiologie. G. Thieme, Stuttgart (1959)

3. HESS, H.: Die obliterierenden Gefässerkrankungen. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin (1959)

4. HESS, H.: Organische Durchblutungsstörungen der Gliedmassen. Therapiewoche 13, 19, 936 (1963)

5. HESS, H.: Die Antikoagulantien- und Fibrinolyse-Behandlung bei arteriellen Gefässverschlüssen. Therapiewoche 17, 1617 (1967)

6. WUEST, J.H.: Circulation 7, 801 (1953)

7. WIDMER, L.K.: Bibl. cardiol. (Basel) 13, 67 (1963)

8. HESS, H.: Klinik und konservative Therapie arterielle Durchblutungsstörungen. Regensbg. ärztl. Fortbild. XIII, 4 : 219-223 (1965)

9. HESS, H.: Arterielle Durchblutungsstörungen und ihre Behandlung. Die Kapsel (R. P. Scherer GmbH) 20, 669 (1966)

10. HILD, R., BRECHT, Th., ZOLG, H. und HESS, B.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 67, 683 (1961)

11. BRECHT, Th., HILD, R. und FUX, H.D.: Zur konservativen Behandlung des intermittierenden Hinkens. Münch. med. Wschr. 108, 2458 (1966)

12. ARNIM, D. v.: Physikalische Therapie von Durchblutungsstörungen verschiedener Genese. Schriftenreihe der Bayer. Landesärztekammer, Band 6, 209 (1966)

13. DEMBORSKI, U.: Physikalische Therapie bei peripheren Arterienverschlüssen. Münch. med. Wschr. 107, 522 (1965)

14. SANDRITTER, W.:
Behringwerk-Mitteilungen, Heft 41, 37 (1962)

15. KIEFHABER, P.:
Dissertation (München 1965)

16. SCHOOP, W.: Angiologiefiebel.
G. Thieme, Stuttgart (1964)

17. SCHULTZ, H.J.:
Antikoagulantien-Langzeitbehandlung in der Praxis.
Münch. med. Wschr. 110, 1242 (1968)

18. SCHETTLER, G. und HILD, R.:
Konservative Therapie der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen arteriosklerotischer und entzündlicher Art.
Schriftenreihe der Bayer. Landesärztekammer, Band 6, 161 (1966)

19. MARX, R.: Zur Therapie der peripheren Durchblutungsstörungen mit Antikoagulantien und Thrombolytika.
Internist 6, 235 (1965)

20. HEIDELMANN, G.:
Durchblutungsstörungen der Gliedmassenarterien und der Akren in:
Klin. d. Gegenw., II, 33 (abgeschlossen Juli 1965)

21. SCHNELL, D.: Die Behandlung des chronischen Arterienverschlusses.
Therap. d. Gegenwart 106, 174 (1967)

22. SEMMLER, F.:
Grundlagen und Praxis der Antikoagulantientherapie
Therap. d. Gegenwart 105, 450 (1966)

23. SCHETTLER, G.:
Arteriosklerose.
G. Thieme, Stuttgart (1961)

24. SCHETTLER, G.:
Arteriosklerose. In:
Klin. d. Gegenw. II, 275 (abgeschlossen Januar 1963)

25. HESS, H. und GOOSSENS, N.:
Prophylaxe akuter Ischämie-Syndrome durch Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
Verhdlg. Dtsch. Ges. Kreislauff., 31. Tagung, 364 (1965)

26. LOVELL und Mitarbeiter:
Brit. Med. Research Council (1964)

Herrn Prof. Dr. H. HESS möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit aufrichtigen Dank sagen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. W. Seitz für die Übernahme des Korreferates.

LEBENSLAUF

Am 14. August 1932 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Johannes Fuld und seiner Ehefrau Margarete, geb. Leisinger, in München geboren. Nach der Volksschule besuchte ich von 1943 bis 1951 das Maximilians-Gymnasium in München. Im selben Jahr begann ich mit dem Studium der Naturwissenschaften an der Universität von Kalifornien in Berkeley. 1953 wurde ich in die amerikanische Armee eingezogen. Nach der Entlassung aus dem Militärdienst 1955 setzte ich das Studium an der Universität von Kalifornien in Berkeley fort. 1956 kehrte ich nach Deutschland zurück und begann mit dem Medizinstudium an der Universität in München. Dort legte ich 1960 das Physikum ab und beendete 1964 das Studium mit dem Staatsexamen.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an den Krankenhäusern in Rehau und Erding. Seit meiner Approbation am 2.11.1966 bin ich als Stationsarzt auf der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Erding tätig.